




RS Global Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland
ARTICLE TITLE	ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКАМИ И ГЛИФЛОЗИНАМИ НА ФУНКЦИЮ АЛЬФА И БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА
AUTHOR(S)	Кушнарёва Н. Н., Зиныч Л. В., Ковальчук А. В., Прибила О. В., Шишкань-Шишова Е. А.
ARTICLE INFO	Кушнарёва Н. Н., Зиныч Л. В., Ковальчук А. В., Прибила О. В., Шишкань-Шишова Е. А. (2021) The Influence of Therapy with Incretinometics and Glyflosins on the Function of Alpha and Beta Cells of the Pancreas in Patients with Type 2 DM. World Science. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7507
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7507
RECEIVED	09 January 2021
ACCEPTED	05 March 2021
PUBLISHED	10 March 2021
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКАМИ И ГЛИФЛОЗИНАМИ НА ФУНКЦИЮ АЛЬФА И БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА

Кушнарёва Н. Н., к. мед. н., ст. науч. сотр. отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, г. Киев, Украина, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>,

Зиных Л. В., д-р мед. наук, руководитель отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>,

Ковальчук А. В., вед. науч. сотр. отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>,

Прибила О. В., мл. науч. сотр. отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>,

Шишкань-Шишова Е. А., мл. науч. сотр. отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7507

ARTICLE INFO

Received: 09 January 2021

Accepted: 05 March 2021

Published: 10 March 2021

KEYWORDS

type 2 diabetes, glucagon-like peptide receptors agonists, sodium-glucose transporter-2 inhibitors, serum glucagon, proinsulin, C-peptide, visceral fat.

ABSTRACT

Defect in the function of pancreatic cells is one of the key pathophysiological factors in type 2 diabetes, in particular, an imbalance between the secretion of insulin and glucagon, as well as a decrease in the efficiency of converting proinsulin into insulin, often observed. The aim of the work was to compare the characteristics of the secretory function of pancreatic alpha and beta cells in 43 patients with decompensated type 2 diabetes mellitus when using new classes of anti-diabetic drugs: glucagon-like peptide receptors agonists (GLP1ra) and inhibitors of the sodium-glucose transporter-2 (SGLT2i). Long-term treatment with these drugs (for 12 months) contributed to the normalization of the HbA1c level and a decrease in the % of visceral fat, as well as a decrease in the glucagon level compared to the baseline level. In both groups of patients, subgroups with high and low proinsulin levels have been identified. Under the influence of GLP1ra therapy, in patients of the low proinsulin subgroup, serum concentration of proinsulin and C-peptide significantly decreased, indicating a decrease in insulin secretion and a possible reduce in adaptive release of proinsulin as a result of glycemia decrease. Among patients treated with SGLT-2i, high pre-treatment proinsulin levels associated with higher glucagon and C-peptide concentrations comparing the low proinsulin subgroup. After 12 months of treatment, no significant changes in the concentration of glucagon, C-peptide and proinsulin were observed in both subgroups of patients treated with SGLT2i.

Citation: Кушнарёва Н. Н., Зиных Л. В., Ковальчук А. В., Прибила О. В., Шишкань-Шишова Е. А. (2021) The Influence of Therapy with Incretinometics and Glyflosins on the Function of Alpha and Beta Cells of the Pancreas in Patients with Type 2 DM. *World Science*. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7507

Copyright: © 2021 Кушнарёва Н. Н., Зиных Л. В., Ковальчук А. В., Прибила О. В., Шишкань-Шишова Е. А. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний поджелудочной железы, требующим специфической фармакологической терапии

в связи дефицитом выработки инсулина и/или снижением его эффекта (инсулино-резистентностью), что ведет к выраженной дестабилизации углеводного, липидного, белкового, нуклеинового и энергетического обмена.

Дефект функции бета-клеток, в том числе снижение секреции инсулина и снижение эффективности превращения проинсулина в инсулин, является одним из ключевых патофизиологических факторов, лежащих в основе гипергликемии при СД 2 типа. Так, показано, что у пациентов с впервые выявленным СД в случае превышения уровня HbA1c 9%, не функционирует 62% β -клеток [22]. Не менее важным механизмом нарушения гликемического контроля при СД 2 типа является нарушение секреции контринсулинового гормона – глюкагона, выделяемого панкреатическими альфа-клетками в качестве противодействия снижению уровня гликемии и действующего за счет стимуляции продукции глюкозы печенью [14].

Данные клинических наблюдений в разных популяциях свидетельствуют, что во многих случаях у пациентов с СД 2 типа не удастся добиться стабильной компенсации углеводного обмена, что обусловило интерес к расширению применения комплексной терапии сахарного диабета с использованием новых классов противодиабетических средств, действующих через различные механизмы. Это позволяет добиться лучшего контроля гликемии и предотвратить развитие осложнений, то есть обеспечить решение основных задач современной противодиабетической терапии, зафиксированных в последних рекомендациях международных и национальных ассоциаций диабетологов в Европе и Америке (ADA, EASD) [11, 16, 23, 33, 48]. Препаратом первой линии у недавно диагностированных пациентов без значимой гипергликемии остается метформин, однако при недостаточной эффективности монотерапии метформином ADA/EASD рекомендуют рассмотреть добавление агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера (НЗКТГ2) как часть двойной и тройной терапии на основе метформина [3].

В последние годы в лечении СД 2 типа особое внимание уделяется снижению риска кардиоваскулярных осложнений, чему в числе прочих факторов способствует снижение массы тела и количества абдоминального жира в организме [12, 31]. Однако многие традиционно используемые противодиабетические препараты могут вызывать увеличение веса, как это наблюдается в случаях с инсулином, сульфаниламидами и тиазолидиндионами. Поэтому современными международными рекомендациями утверждено применение противодиабетических средств 2-3 линии, которые способствуют уменьшению массы тела при низком риске гипогликемии и снижении риска развития сосудистых осложнений. К таким средствам относятся инкретиновые препараты и ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера-2, действующие независимо от инсулина, путем влияния соответственно на центральные механизмы насыщения и баланс секреции инсулина и глюкагона или за счет выведения избытка глюкозы почками [18, 40].

Ценными диагностическими инструментами для определения эффективности коррекции метаболического статуса и функции α - и β -клеток поджелудочной железы у пациентов с СД является оценка концентрации инсулина и глюкагона, С-пептида и проинсулина [8, 22, 27].

С-пептид. Определение уровня С-пептида в сыворотке крови широко используется в качестве показателя функции β -клеток поджелудочной железы. Выяснено, что С-пептид не является неактивной инертной молекулой, а обладает собственной биологической функцией. С-пептид с высокой аффинностью связывается с клеточными мембранами, в результате происходит дозозависимая активация множественных сигнальных путей во многих типах клеток, активирующая транскрипцию генов и ведущая к изменению фенотипа клеток [2]. Известно, что С-пептид обладает противовоспалительными, цитопротективными и антиапоптотическими эффектами в клетках различных типов, а также проявляет антиоксидантные, антитромботические и противоатеросклеротические свойства [50, 53]. Введение С-пептида усиливает утилизацию глюкозы, улучшает метаболический контроль и способствует улучшению состояния при диабетической нефропатии и нейропатии [6]. Результаты, полученные на животных моделях и в клинических исследованиях, показали, что уровень С-пептида отражает выработку эндогенного инсулина и коррелирует с длительностью и возрастом дебюта заболевания диабетом.

Уровни С-пептида в венозной крови можно измерять в крови натощак; низкие значения С-пептида связаны с худшим гликемическим контролем и, следовательно, с повышенными значениями HbA1c. Кроме того, возможно исследование стимулированной секреции С-

пептида. Методы стимуляции включают использование глюкагона, внутривенной /пероральной глюкозы, толбутамида, сульфонилмочевины, глюкагоноподобного пептида 1, аминокислот или приема смешанной пищи [27, 36]. Уровень С-пептида может быть измерен также при проведении орального теста на толерантность к глюкозе (75 г оГТТ), при этом результаты определения С-пептида, при отборе проб между 0 и 120 мин, значимо коррелируют с секрецией инсулина при СД 2 типа [35].

Проинсулин. Интактный проинсулин начинает выделяться в кровоток тогда, когда дисфункция эндоплазматического ретикула бета-клеток поджелудочной железы достигает III стадии развития. Повышение концентрации в крови интактного проинсулина у пациентов с СД 2 типа описано и клинически подтверждено как высокоспецифичный показатель инсулино-резистентности [37, 43]. Интактный проинсулин способен снижать уровни глюкозы, и его секреция, очевидно, имеет адаптивное значение, помогая поддерживать гомеостаз глюкозы на стадии предиабета, однако усиленное образование проинсулина ведет к истощению резервов и развитию дисфункции бета-клеток [1]. В проспективных эпидемиологических исследованиях у пациентов без диабета было показано, что повышенные уровни проинсулина натощак и после приема пищи являются предиктором развития СД 2 типа в течение последующих 2-7 лет [49]. Повышение концентрации интактного проинсулина в плазме может быть связано со скрытым развитием СД 2 типа, когда глюкозоснижающее действие проинсулина помогает организму предотвратить повышение уровня глюкозы и клиническое проявление заболевания [5, 31, 37]. Повышение количества проинсулина в крови ассоциируется с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности оно являлось предиктором инфаркта миокарда и инсульта в крупномасштабных проспективных клинических и эпидемиологических исследованиях [41].

Глюкагон. У людей островки поджелудочной железы состоят примерно из 40% альфа- и 60% бета-клеток, изменение соотношения которых может быть фактором, участвующим в патогенезе СД 2 типа. В настоящее время описан процесс дедифференцировки бета-клеток до альфа-клеток, это связывают с паракринным воздействием на инсулин-продуцирующие бета-клетки. Изменение соотношения между пространственно перемешанными альфа- и бета-клетками может быть связано также с большей восприимчивостью бета-клеток к апоптозу и большей устойчивостью альфа-клеток к клеточному стрессу [7].

Сахарный диабет 2 типа характеризуется сниженным эффектом инкретинов, повышенной концентрацией глюкагона натощак и нарушенной постпрандиальной секрецией глюкагона. Гиперглюкагонемия способствует усилению продукции глюкозы печенью (в основном за счет глюконеогенеза) и развитию гипергликемии [26, 51]. Полагают, что избыточная секреция глюкагона при СД 2 типа может быть следствием резистентности альфа-клеток к подавлению секреции глюкагона инсулином и высокими концентрациями глюкозы [19].

Механизмы, лежащие в основе гиперглюкагонемии при СД2, еще не полностью выяснены. Тот факт, что гиперглюкагонемия при СД 2 типа усугубляется при пероральном приеме глюкозы, но не при внутривенном введении глюкозы, свидетельствует о том, что в возникновении постпрандиальной гиперглюкагонемии играют роль факторы, образующиеся при стимуляции желудочно-кишечного тракта питательными веществами, в частности инкретины. Получены данные, что глюкагон может секретироваться также клетками кишечника, даже после полной панкреатэктомии [29].

Клинические исследования. В связи с выяснением патогенетического значения дисбаланса инсулина и глюкагона при СД 2 типа, в последнее время во многих работах для оценки эффектов противодиабетических средств на функцию α - и β -клеток поджелудочной железы применяется оценка уровней С-пептида, проинсулина и глюкагона в сыворотке крови. На данные показатели может влиять терапия препаратами инкретиновой группы и глифлозинами [25].

Препараты, которые действуют на основе инкретинового эффекта, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), способны оказывать непосредственное влияние на секрецию глюкагона альфа-клетками, способствуя нормализации характерных для СД 2 типа повышенных концентраций глюкагона и улучшению соотношения инсулин / глюкагон [34].

Эффект 12-недельного приема арГПП-1 лираглутида на секрецию глюкагона и инсулина изучали в проспективном сравнительном исследовании у 24 больных СД 2 типа с ожирением. Уровни глюкагона до и после лечения определяли до и через 30, 60 и 120 минут

после еды. Результаты показали, что после лечения общий уровень глюкагона снизился по сравнению с исходным, при этом отмечены достоверные различия в постпрандиальных уровнях глюкагона через 30 мин и через 60 минут. Площадь под кривой глюкагона после лечения была значительно ниже, чем до лечения. Общий уровень С-пептида увеличился, возросли уровни через 30 мин, через 60 мин и 120 мин. Значительно увеличилась площадь под кривой концентрации С-пептида [45].

Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 (иНЗКТГ2), основным механизмом действия которых является стимуляция глюкозурии, также могут повышать секрецию глюкагона и эндогенное образование глюкозы в печени. По данным мета-анализа, понижение уровня гликемии натощак под влиянием приема дапаглифлозина и канаглифлозина сопровождалось парадоксальным ростом продукции эндогенной глюкозы, повышением уровня глюкагона натощак и постпрандиально и снижением соотношения инсулин / глюкагон [9, 15]. Так, после лечения эмпаглифлозином у пациентов, на фоне усиления глюкозурии, наблюдалось увеличение концентрации глюкагона в плазме натощак и повышение эндогенного образования глюкозы [21]. С использованием метода стабильной изотопной метки было показано, что у лиц без диабета, перенесших нефрэктомия, компенсаторный ответ печени на острую глюкозурию, вызванную однократным введением 10 мг иНЗКТГ2, был ослаблен по сравнению с людьми с остаточными нативными почками, что позволило предположить, что для компенсации потери глюкозы с мочой происходит опосредованная ингибитором НЗКТГ2 стимуляция продукции глюкозы в печени через эфферентные почечные нервы (так называемая почечно-печеночная ось) [10]. В целом, среди вероятных причин повышения уровня глюкагона под действием иНЗКТГ-2 рассматривают рефлекторную реакцию на снижение уровня гликемии в крови, вызывающую центральную стимуляцию секреции глюкагона альфа-клетками. Возможным механизмом стимуляции секреции глюкагона является прямое ингибирование экспрессии генов НЗКТГ-2 в панкреатических альфа-клетках [4].

Опубликованы результаты анализа трех рандомизированных, плацебо-контролируемых двойных слепых исследований фазы 3, в которых пациентам с СД 2 типа назначались иНЗКТГ2: (1) канаглифлозин 100 и 300 мг в виде монотерапии в течение 26 недель; (2) канаглифлозин 100 и 300 мг в качестве дополнения к терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) в течение 26 недель; (3) канаглифлозин 300 мг по сравнению с ситаглиптином 100 мг в качестве дополнения к метформину + ПСМ в течение 52 недель. В этих исследованиях лечение канаглифлозином в целом ассоциировалось с улучшением таких суррогатных показателей функции β -клеток, как показатель НОМА- β , отношение проинсулин / С-пептид и отношение площадей под кривой (AUC) С-пептида / гликемии при проведении теста с приемом смешанной пищи [42, 44, 52]. С использованием тех же методических подходов, авторами ранее было показано, что ингибиторы ДПП-4 вилдаглиптин и ситаглиптин и агонисты рецептора ГПП-1 лираглутид и экзенатид демонстрировали улучшение показателей функции бета-клеток [38].

Хотя лечение канаглифлозином и ситаглиптином вызывало сходное увеличение постпрандиальной секреции инсулина во время орального глюкозотолерантного теста (oГТТ), соотношение проинсулин / С-пептид натощак при лечении канаглифлозином было ниже, чем при лечении ситаглиптином, это позволило предположить, что лечение оказывает различное влияние на процессинг проинсулина. Полагают, что улучшение показателей функции бета-клеток, наблюдаемое у пациентов, получавших канаглифлозин, является вторичным по отношению к улучшению контроля уровня глюкозы в плазме, а не результатом прямого воздействия канаглифлозина, так как у пациентов с нормогликемией не наблюдалось изменений показателей секреции инсулина под влиянием лечения канаглифлозином [38].

В проспективном одноцентровом открытом исследовании у 19 пациентов с диабетом 2 типа к лечению метформином добавляли ипраглифлозин (50 мг/сут). Через 24 недели индекс массы тела, уровень глюкозы в плазме натощак и HbA1c значительно снизились, также уменьшилось по сравнению с исходным уровнем соотношение проинсулин / С-пептид натощак и через 2 часа после приема смешанной пищи. Эти данные показывают, что ипраглифлозин оказывал благотворное влияние на функцию бета-клеток [32].

Предполагают, что комбинация ингибиторов НЗКТГ-2 и препаратов на основе инкретинов потенциально может проявлять синергизм, поскольку инкретины способны блокировать обусловленную ингибиторами НЗКТГ-2 повышенную продукцию эндогенной

глюкозы и глюкагона [17, 25]. Показано, что уровни глюкагона при проведении теста на толерантность к смешанной пище увеличивались приблизительно на 10% при использовании дапаглифлозина, но не повышались при лечении саксаглиптином или комбинацией саксаглиптина и дапаглифлозина [21]. В крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях фазы 2-3 продемонстрировано, что комбинация ингибиторов ДПП-4 с блокаторами НЗКТГ-2 улучшала гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа, при этом снижение HbA1c было большим, чем при использовании каждого препарата по отдельности [21, 28]. В исследовании DURATION показана большая эффективность комбинации экзенатида с дапаглифлозином [13]. В плацебо-контролируемом исследовании AWARD-10 комбинация дапаглифлозина и экзенатида была значительно более эффективной в отношении снижения массы тела и уменьшения риска возникновения предиабета, чем при приеме одного из этих лекарственных средств [30].

Выяснено, что более высокие уровни С-пептида могут прогнозировать ответ на агонисты ГПП-1. Так, при использовании лираглутида улучшение толерантности к глюкозе ассоциировалось с повышением раннего инсулинового ответа во время оГТТ, а уровень С-пептида в сыворотке после стимуляции глюкагоном проявлял сильную корреляцию с улучшением ранней секреции инсулина [46]. Клиническая значимость этого наблюдения подтверждается исследованиями, показывающими, что сывороточный уровень С-пептида и величина отношения С-пептида к креатинину в моче (UCPCR) после приема пищи прогнозировали степень снижения HbA1c после начала лечения агонистом ГПП-1 [47]. У 620 получающих инсулин больных СД 2 типа клинические биомаркеры дисфункции β -клеток (сниженный уровень С-пептида в сыворотке крови и моче и высокие титры аутоантител к островковым клеткам) в регрессионном анализе были независимыми предикторами пониженного гликемического ответа на терапию арГПП-1 [24].

У пациентов, принимающих ингибиторы НЗКТГ-2, уровень С-пептида может помочь выявить пациентов, подверженных риску диабетического кетоацидоза, хотя при приеме иНЗКТГ-2 низкий уровень С-пептида обнаруживался не во всех случаях [20, 39].

Таким образом, новые классы противодиабетических препаратов на основе инкретинов и ингибиторов натрий-зависимого котранспортера глюкозы-2 не только улучшают гликемический контроль, но и модулируют функцию бета- и альфа-клеток, способствуя восстановлению сбалансированной глюкозозависимой секреции инсулина и глюкагона. Ценным преимуществом этих препаратов является улучшение периферической инсулиночувствительности, понижение массы тела, уменьшение проявлений глюкозотоксичности и снижение риска кардиоваскулярных осложнений.

Для оценки состояния эндокринной функции поджелудочной железы в настоящее время расширяется использование биомаркеров экскреции инсулина (С-пептида и проинсулина) и глюкагона, обладающего противоположными инсулину функциями. Остается недостаточно исследованным вопрос о влиянии применения препаратов арГПП-1 и иНЗКТГ-2 на указанные биомаркеры у пациентов с СД 2 типа.

Целью данной работы была сравнительная оценка особенностей секреторной функции альфа- и бета-клеток поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа при использовании препаратов арГПП-1 и иНЗКТГ-2 путем анализа уровней С-пептида, инсулина, проинсулина, глюкагона, а также влияния на количество общего и висцерального жира в организме пациентов с декомпенсированным СД 2 типа.

Материалы и методы. Обследовано 43 пациента СД 2 типа, в возрасте $49,2 \pm 4,15$ лет, 22 мужчин и 21 женщин, которые проходили лечение в отделении возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ "Институт эндокринологии и обмена веществ им. Комиссаренко НАМН Украины". У пациентов не была достигнута компенсация углеводного обмена при предшествующей монотерапии метформином.

У пациентов проводился физикальный осмотр, измерялись антропометрические показатели (рост, масса тела, ИМТ). С использованием метода биоэлектрического импеданса (анализатор TANIТА) определяли основные характеристики композиции тела: содержание общего жира в организме (ОЖ%), долю висцерального жира (АЖ%) (от 1 до 59 ед). Уровни гликозилированного гемоглобина (HbA1c), С-пептида (референтные значения 0,81 - 3,85 нг/мл), глюкагона

(референтные значения до 209 нг/л), проинсулина (референтные значения 0,5-6,1 пмоль/л) оценивали по данным анализов, выполненных в сертифицированных лабораториях г. Киева.

23 пациентам было назначено лечение иНЗКТГ-2 (дапаглифлозин) в дозе 10 мг 1 раз в сутки; 20 пациентов принимали арГПП-1 (лираглутид) 1,8 мг 1 раз в сутки в течение 12 мес.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного пакета анализа StatSoft. Для всех включенных в анализ количественных параметров проведена проверка гипотезы на предмет соответствия фактического распределения каждого из исследуемых показателей критериям нормального распределения Шапиро-Уилка. Разницу показателей до и после лечения оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (или t-критерия Вилкоксона в случае ненормального распределения) и считали достоверной при $p < 0,05$.

В таблицах представлены следующие статистические показатели: М – средняя величина, σ – среднеквадратическое отклонение, m – средняя ошибка, min и max – минимальные и максимальные значения в выборке, 95% ДИ – 95% доверительный интервал (левый и правый), p – величина коэффициента t Стьюдента (или Вилкоксона). В отдельных таблицах представлены данные, для которых распределение отличалось от нормального; здесь использованы такие характеристики, как медиана, I и III квартиль, погрешность медианы (стандартное отклонение – SD), 95% ДИ.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 и 2 показаны полученные результаты для групп пациентов, принимавших терапию иНЗКТГ-2 дапаглифлозин ($n=23$) или арГПП-1 лираглутид ($n=20$), до и после лечения в течение 1 года.

Начальные концентрации С-пептида и глюкагона были несколько ниже у пациентов группы дапаглифлозина, чем в группе лираглутида ($p < 0,01$); медиана уровня проинсулина также была ниже в группе дапаглифлозина (3,9 [ДИ 3,4-5,2]), чем в группе лираглутида (5,6 [ДИ 3,9-6,7]).

В обеих группах пациентов с СД 2 типа с декомпенсированным углеводным обменом на фоне предшествующего приема метформина (исходный уровень HbA1c составлял в среднем 8,35% и 8,72%), применение исследуемых препаратов обеспечило снижение HbA1c (соответственно до 7,11% и 7,18%; $p < 0,001$). Кроме того, в группах пациентов, получавших лечение дапаглифлозином или лираглутидом, через 12 месяцев зафиксировано снижение % висцерального жира ($p < 0,001$).

В группе дапаглифлозина (табл. 1, 1а) после лечения выявлено снижение уровня проинсулина, указывая на возможное уменьшение периферической инсулинорезистентности, в ответ на которую, по данным литературы, может компенсаторно повышаться выделение в кровоток интактного проинсулина [37, 43].

Таблица 1. Показатели у пациентов с СД 2 типа до и после лечения с использованием дапаглифлозина ($n=23$) (нормальное распределение согласно критерию Шапиро-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c, %		Глюкагон, пг/мл		% общего жира		% висцерального жира	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
М	2,17	2,07	8,35	7,11	167,3	168,4	33,42	31,53	14,07	11,89
σ	0,68	0,70	1,25	0,51	22,79	20,15	6,61	6,44	3,294	2,879
m	0,14	0,15	0,26	0,11	4,75	4,20	1,12	1,37	0,69	0,60
min	0,92	0,88	6,60	6,10	125	129	23,1	22,8	7	6,8
max	3,41	3,46	11,3	7,9	202	200	49,6	46,9	20,5	18,8
95% ДИ левый	1,88	2,47	7,81	8,90	157,4	159,7	30,47	28,68	12,65	10,64
95% ДИ правый	1,77	2,37	6,89	7,34	177,2	177,1	36,37	34,38	15,5	13,13
p	p=0,620		p<0,001		p=0,858		p=0,858		p=0,02	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 1а. Показатели у пациентов с СД 2 типа до и после лечения с использованием дапаглифлозина (n=23) (распределение отличается от нормального согласно критерию Шапиро-Уилка)

	Проинсулин, пмоль/л	
	до	после
Медиана	3,9	3,2
I квартиль	3,2	2,1
III квартиль	6,5	4,7
min	2,5	1,4
max	7,2	6,9
95% ДИ левый	3,4	2,6
95% ДИ правый	5,2	4
p	p<0,001	

Статистическая обработка: p – t-критерий Вилкоксона.

В группе лираглутида (табл. 2) у пациентов после лечения снизился уровень глюкагона (p<0,001). Это, очевидно, связано с инкретиновым эффектом аналога ГПП-1, подавляющим секрецию глюкагона.

Таблица 2. Показатели у пациентов с СД 2 типа до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=20) (нормальное распределение согласно критерию Шапиро-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c		Глюкагон, пг/мл		% общего жира		% висцерального жира	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
M	1,47	2,05	8,72	7,18	187,1	161,5	37,95	34,7	15,96	12,71
σ	0,70	0,69	1,52	0,54	21,76	15,47	9,23	7,95	3,39	3,36
m	0,16	0,16	0,35	0,12	4,99	3,55	2,17	1,87	0,80	0,79
min	0,91	1,1	6,2	6,0	144	125	23,5	22,1	10,5	8,9
max	3,5	3,78	11,6	7,8	242	198	52,6	49,7	24,5	22
95% ДИ левый	1,83	1,72	7,98	6,92		154	33,36	30,75	14,28	11,04
95% ДИ правый	2,31	2,39	9,45	7,44	197,6	168,9	42,54	38,65	17,65	14,37
p	p=0,714		p<0,001		p<0,001		p=0,266		p=0,007	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 2а. Показатели у пациентов с СД 2 типа до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=20) (распределение отличается от нормального согласно критерию Шапиро-Уилка)

	Проинсулин, пмоль/л	
	до	после
Медиана	5,6	5,09
I квартиль	3,9	3,3
III квартиль	6,8	6,1
min	2,39	1,45
max	18,33	12,66
SD медианы	0,96	0,69
95% ДИ левый	3,9	3,3
95% ДИ правый	6,73	5,9
p	p=0,111	

Статистическая обработка: p – t-критерий Вилкоксона.

Для того, чтобы обнаружить возможные особенности изменения уровней С-пептида и глюкагона под влиянием проводимой терапии, в каждой группе пациенты были выделены 2

подгруппы в зависимости от уровня проинсулина как важного показателя состояния инсулиносекреторной функции поджелудочной железы, повышение которого ассоциируется со степенью инсулинорезистентности, развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1, 2).

В группе дапаглифлозина были выделены подгруппы с высоким и низким исходным уровнем проинсулина, соответственно 6,85 (95% ДИ 6,52-7,18) пмоль/л и 3,6 (95%ДИ 3,2-4,0) пмоль/л (табл. 3,4). Аналогично, в группе лираглутида выделены подгруппы с медианой уровня проинсулина 6,8 (95%ДИ 6,2-7,9) пмоль/л и 3,9 (3,8-5,4) пмоль/л, соответственно (табл. 5,6).

Среди пациентов, получавших терапию дапаглифлозином, высокий уровень проинсулина до лечения ассоциировался с более высокими концентрациями глюкогона ($p<0,001$) и С-пептида ($p<0,01$), чем в подгруппе с низким проинсулином.

После проведенного лечения препаратом иНЗКТГ2 в подгруппах пациентов как с высоким, так и с низким уровнем проинсулина (табл. 3, 3а), не обнаружено достоверных изменений уровней глюкогона, С-пептида и проинсулина ($p>0,05$).

Содержание общего жира в организме (%) после длительного приема дапаглифлозина уменьшилось в подгруппе с низким проинсулином ($p<0,001$); % висцерального жира достоверно снизился в обеих подгруппах ($p<0,05$).

Таблица 3. Показатели в подгруппе пациентов с высоким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием дапаглифлозина ($n=6$) (нормальное распределение согласно критерию Шатиро-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c		Глюкагон, пг/мл		% общего жира		% висцерального жира		Проинсулин, пмоль/л	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
М	2,71	2,74	8,62	7,10	193	190,3	33,48	31,45	16,35	13,42	6,85	6,03
σ	0,49	0,46	1,81	0,53	6,42	6,77	3,897	3,642	2,64	1,46	0,31	0,995
m	0,20	0,19	0,74	0,21	2,62	2,77	1,74	1,49	1,08	0,59	0,18	0,41
min	2,09	2,12	6,6	6,5	184	179	28,9	26,2	13,8	11,5	6,5	4,2
max	3,41	3,46	11,3	7,8	202	200	38,9	37,5	20,5	15,2	7,2	6,4
95% ДИ левый	2,20	2,25	6,72	6,55	186,3	199,7	28,64	27,63	13,58	11,89	6,52	4,49
95% ДИ правый	3,22	3,21	10,51	7,65	183,2	197,4	38,32	35,27	19,12	14,94	7,18	7,08
	p=0,930		p=0,096		p=0,5		p=0,397		p=0,039		p=0,103	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 4. Показатели в подгруппе пациентов с низким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием дапаглифлозина ($n=17$) (нормальное распределение согласно критерию Шатиро-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c		Глюкагон, пг/мл		% висцерального жира		Проинсулин, пмоль/л		Масса тела	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
М	1,99	1,84	8,26	7,12	158,2	160,7	13,36	11,31	3,6	2,88	84,61	81,41
σ	0,65	0,62	1,05	0,52	19,14	17,33	2,82	2,74	0,78	0,90	8,40	8,40
m	0,16	0,15	0,26	0,13	4,64	4,20	0,60	0,58	0,19	0,22	2,04	2,04
min	0,92	0,88	6,8	6,1	125	129	7	6,8	2,5	1,4	66,2	62,9
max	3,1	2,96	9,8	7,9	195	192	20	18,8	5,2	4,7	101	99
95% ДИ левый	1,652	2,317	7,72	6,85	148,4	151,8	12,17	10,1	3,20	2,42	80,29	77,09
95% ДИ правый	1,519	2,155	8,80	7,39	168,1	169,6	14,61	12,53	4,00	3,35	88,93	85,73
p	p=0,501		p<0,001		p=0,699		p=0,019		p=0,019		p=0,275	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 4а. Показатели в подгруппе пациентов с низким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием дапаглифлозина (n=17) (распределение отличается от нормального согласно критерию Шапиро-Уилка)

	% общего жира	
	до	после
Медиана	34,45	31,45
I квартиль	30,1	27,6
III квартиль	49,6	46,9
min	23,1	22,8
max	89,5	87,1
SD медианы	6,12	6,08
95% ДИ лев	45,5	42,7
p	p<0,001	

Статистическая обработка: p – t-критерий Вилкоксона.

В группе пациентов, получавших терапию инкретиномиметиком (лираглутид), в отличие от терапии иНЗКТГ-2, курс лечения привел к достоверному снижению уровня глюкогона в обеих подгруппах пациентов (табл. 5, 5а). Уменьшение концентрации глюкогона по сравнению с исходным уровнем более выражено в подгруппе с высоким проинсулином (снижение на 33 пг/мл или на 17% от исходного), по сравнению с таковым в подгруппе с низким проинсулином (на 19 пг/мл или на 11%). Снижение глюкогонемии связано с действием инкретиномиметика и свидетельствует о положительном влиянии на функцию островковых клеток, состоящем в восстановлении баланса между секрецией инсулина и глюкогона.

У пациентов подгруппы с низким проинсулином под влиянием терапии арГПП-1 достоверно снизилась концентрация проинсулина в крови (p<0,05), что может указывать на снижение адаптивного выделения проинсулина на фоне снижения гликемии. По данным литературы, возможными причинами снижения выделения интактного проинсулина могут быть также улучшение глюкозочувствительности или функции эндоплазматического ретикула бета-клеток [1, 37, 43]. В этой же подгруппе снизилась концентрация С-пептида, указывая на снижение секреции инсулина, которая компенсаторно усиливается при наличии инсулинорезистентности. В то же время, в подгруппе с высоким проинсулином секреция инсулина практически не изменилась.

Таблица 5. Показатели в подгруппе пациентов с высоким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием арГПП-1 до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=10) (нормальное распределение согласно критерию Шапиро-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c		Глюкогон, пг/мл		% общего жира		% висцерального жира		Масса тела, кг	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
M	1,99	2,31	8,67	6,98	198,8	165,4	37,4	34,46	15,88	12,44	97,07	89,72
σ	0,88	0,77	1,97	0,64	22,5	16,91	10,98	9,57	3,07	2,79	11,46	11,84
m	0,29	0,26	0,66	0,21	7,5	5,64	3,66	3,19	1,02	0,93	4,82	3,95
min	0,91	1,44	6,2	6,0	157	139	23,5	22,1	10,5	8,9	80	75,5
max	3,5	3,78	11,6	7,6	242	198	52,6	49,7	20,7	18,3	122,4	107,8
95% ДИ левый	1,32	1,72	7,15	10,18	181,5	152,4	28,96	27,1	13,52	10,3	89,95	80,62
95% ДИ правый	2,67	2,92	6,456	7,47	216,1	178,4	48,84	41,81	18,24	14,59	108,2	98,82
p	p=0,424		p=0,009		p<0,001		p=0,007		p<0,001		p<0,001	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 5а. Показатели в подгруппе пациентов с высоким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием арГПП-1 до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=10) (распределение отличается от нормального согласно критерию Шапиро-Уилка)

	Проинсулин, пмоль/л	
	до	после
Медиана	6,8	6,1
I квартиль	6,4	5,9
III квартиль	7,2	6,45
min	6,2	4,98
max	18,33	12,6
SD медианы	1,62	0,94
95% ДИ левый	6,2	5,8
95% ДИ правый	7,91	6,78
p	p=0,004	

Статистическая обработка: p – t-критерий Вилкоксона.

Таблица 6. Показатели в подгруппе пациентов с низким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=10) (нормальное распределение согласно критерию Шапиро-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c		Глюкагон, пг/мл		Масса тела, кг	
	до	после	до	после	до	до	после	после
M	1,95	1,82	8,76	7,36	176,6	157,9	103,5	94,31
σ	0,57	0,54	1,08	0,39	15,2	13,95	14,79	16,78
m	0,18	0,17	0,34	0,12	4,88	4,41	4,67	5,31
min	1,2	1,1	7,1	6,6	144	125	82,4	64,9
max	2,8	2,78	10,6	7,8	201	174	122,6	116
95% ДИ левый	1,54	1,44	7,99	7,08	165,6	147,9	92,88	82,3
95% ДИ правый	2,35	2,20	9,53	7,63	187,6	167,9	114	106,3
p	p=0,006		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 6а. Показатели в подгруппе пациентов с низким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=10) (распределение отличается нормального согласно критерию Шапиро-Уилка)

	Проинсулин, пмоль/л		% общего жира		% висцерального жира	
	до	после	до	после	до	после
Медиана	3,9	3,3	35,95	31,95	14,85	11,75
I квартиль	3,9	2,8	32,4	30,8	13,6	10,7
III квартиль	4,3	3,6	44,3	36,7	17	12,8
min	2,39	1,45	30,3	27,8	12,6	9,8
max	5,6	5,3	52,4	46,1	24,5	22,5
SD медианы	0,35	0,44	2,92	2,47	1,45	1,41
95% ДИ левый	3,8	2,7	32,3	30,7	13,0	10,1
95% ДИ правый	5,4	5,09	47,6	45,1	19,8	14,2
P	p=0,002		p=0,002		p=0,002	

Статистическая обработка: p – t-критерий Вилкоксона.

Выводы. 1. Длительный прием препаратов групп иНЗКТ-2 или арГПП-1 пациентами с декомпенсированным СД 2 типа способствовал нормализации уровня HbA1c в среднем на 1,2-1,5% (p<0,001) и снижению % висцерального жира (на 2,2-3,3%).

2. В двух выделенных нами подгруппах пациентов с низким и с высоким уровнем проинсулина, под влиянием арГПП-1 лираглутида после лечения отмечалось достоверное снижение уровня глюкагона по сравнению с исходным уровнем, особенно в подгруппе с высоким проинсулином. Данный эффект может быть связан с торможением секреции глюкагона агонистом рецепторов ГПП-1.

3. У пациентов подгруппы с низким проинсулином под влиянием терапии арГПП-1 достоверно снизилась концентрация проинсулина в крови (p<0,05), что может указывать на

снижение адаптивного выделения проинсулина на фоне снижения гликемии. Одновременно в этой же подгруппе снизилась концентрация С-пептида, указывая на снижение секреции инсулина.

4. Среди пациентов, получавших терапию иНЗКТГ-2 дапаглифлозин, высокий уровень проинсулина до лечения ассоциировался с более высокими концентрациями глюкагона и С-пептида, чем в подгруппе с низким проинсулином. После 12 месяцев лечения в обеих подгруппах пациентов не наблюдалось достоверных изменений концентрации глюкагона, С-пептида и проинсулина ($p > 0,05$).

REFERENCES

1. Alarcon, C., Boland B., Uchizono Y., Moore, P., Peterson, B., Rajan, S., Rhodes O., Noske, A., Haataja, L., Arvan, P., Marsh, B., Austin, J. & Rhodes, C. (2016). Pancreatic β -Cell Adaptive Plasticity in Obesity Increases Insulin Production but Adversely Affects Secretory Function. *Diabetes*, 65(2), 438-450. doi: 10.2337/db15-0792.
2. Al-Rasheed, N., Willars, G. & Brunskill, N. (2006). C-peptide signals via Galpha i to protect against TNF-alpha-mediated apoptosis of opossum kidney proximal tubular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17, (4), 986-995. doi: 10.1681/asn.2005080797.
3. Anderson, S. & Trujillo, J. (2016). Basal Insulin Use With GLP-1 Receptor Agonists. *Diabetes Spectr.*, 29 (3): 152-160. //doi.org/10.2337/diaspect.29.3.152.
4. Bonner, C., Kerr-Conte, J., Gmyr, V. & Queniat, G. (2015). Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*, 21 (5): 512-517. doi: 10.1038/nm.3828.
5. Bright, D., Dunseath, G., Peter, R. & Luzio, S. (2018). Stability of proinsulin in whole blood. *Clin. Biochem.* 52: 153-155. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.10.005.
6. Brunskill, N. (2017) C-peptide and diabetic kidney disease. *J. Intern. Med.* 281 (1): 41-51.
7. Chakravarthy, H., Gu, X., Enge, M., Dai, X., Wang, Y., Damond, N., Downie, C., Liu, K., Wang, J., Xing, Y., Chera, S., Thorel, F., Quake, S., Oberholzer, J., MacDonald, P., Herrera, P. & Kim S. K. Converting adult pancreatic islet alpha cells into beta cells by targeting both Dnmt1 and Arx. *Cell Metab*, 25 (3): 622-634. doi: 10.1016/j.cmet.2017.01.009.
8. Chen, C., Cohrs, C., Stertmann, J., Bozsak, R. & Speier S. (2017). Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Mol. Metab.* 6 (9): 943-957. doi: 10.1016/j.molmet.06.019.
9. Clar, C., Gill, J., Court, R. & Waugh, N. (2012). Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*, 2 (5), pii: e001007. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/>
10. Daniele, G., Solis-Herrera, C., Dardano, A., Mari, A., Tura, A., Giusti, L., Kurumthodathu, J. J., Campi, B., Saba, A., Bianchi, A. M., Tregnaghi, C., Egidi, M. F., Abdul-Ghani, M., DeFronzo, R., & Del Prato, S. (2020). Increase in endogenous glucose production with SGLT2 inhibition is attenuated in individuals who underwent kidney transplantation and bilateral native nephrectomy. *Diabetologia*, 63(11), 2423-2433. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05254-w>.
11. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 41(12), 2669–2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
12. DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58, 773–795. <https://doi.org/10.2337/db20-0616>.
13. Frías, J. P., Guja, C., Hardy, E., Ahmed, A., Dong, F., Öhman, P., & Jabbour, S. A. (2016). Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 4(12), 1004–1016. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4).
14. Ferrannini, E., Gastaldelli, A., Miyazaki, Y., Matsuda, M., Mari, A., & DeFronzo, R.A. (2005). Beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90 (1): 493-500. doi: 10.1210/jc.2004-1133.
15. Ferrannini, E., Muscelli, E., Frascerra, S., Baldi, S., Mari, A., Heise, T., Broedl, U. C., & Woerle, H. J. (2014). Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *The Journal of clinical investigation*, 124(2), 499–508. <https://doi.org/10.1172/JCI72227>.
16. Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bloomgarden, Z. T., Bush, M. A., Dagogo-Jack, S., Davidson, M. B., Einhorn, D., Garber, J. R., Garvey, W. T., Grunberger, G., Handelsman, Y., Hirsch, I. B., Jellinger, P. S., McGill, J. B., Mechanick, J. I., Rosenblit, P. D., Umpierrez, G. E., American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), ... American College of Endocrinology (ACE) (2015). CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM--2015 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21(12), 1403–1414. <https://doi.org/10.4158/EP151063.CS>.

17. Goldenberg, M., Verma, S., Perkins, B. A., Gilbert, J. D. & Zinman, B. (2017). Can the combination of incretin agents and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors reconcile the yin and yang of glucagon? *Can J Diabetes*, 41(1): 6-9. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.08.001.
18. Gurgle, H., White, K. & McAdam-Marx, C. (2016). SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: patient selection and perspectives. *Vasc Health Risk Manag*, 12, 239–249. doi: 10.2147/VHRM.S83088.
19. Hædersdal, S., Lund, A., Knop, F. & Vilsbøll, T. (2018). The role of glucagon in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes Mayo Clinic. *Proceedings*, 93(2), 217-239. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.12.003.
20. Handelsman, Y., Bloomgarden, Z. T., Grunberger, G., Umpierrez, G., Zimmerman, R. S., Bailey, T. S., Blonde, L., Bray, G. A., Cohen, A. J., Dagogo-Jack, S., Davidson, J. A., Einhorn, D., Ganda, O. P., Garber, A. J., Garvey, W. T., Henry, R. R., Hirsch, I. B., Horton, E. S., Hurley, D. L., Jellinger, P. S., ... Zangeneh, F. (2015). American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21 Suppl 1(Suppl 1), 1–87. <https://doi.org/10.4158/EP15672.GL>.
21. Hansen, L., Iqbal, N., Ekholm, E., Cook, W. & Hirshberg, B. (2014). Postprandial dynamics of plasma glucose, insulin, and glucagon in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin plus dapagliflozin add-on to metformin therapy. *Endocr Pract*, 20 (11): 1187-1197. doi: 10.4158/EP14489.OR.
22. Hou, X., Liu, J., Song, J., Wang, C., Liang, K., Sun, Y., Ma, Z., Yang, W., Li, C., Zhang, X., Lin, P., Gong, L., Wang, M., Liu, F., Li, W., Yan, F., Qin, J., Wang, L., Liu, J., Zhao, R., ... Chen, L. (2016). Relationship of Hemoglobin A1c with β Cell Function and Insulin Resistance in Newly Diagnosed and Drug Naive Type 2 Diabetes Patients. *Journal of diabetes research*, 2016, 8797316. <https://doi.org/10.1155/2016/8797316>.
23. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & Matthews, D. R. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 38(1), 140–149. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>.
24. Jones, A. G., McDonald, T. J., Shields, B. M., Hill, A. V., Hyde, C. J., Knight, B. A., Hattersley, A. T., & PRIBA Study Group. (2016). Markers of β -Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 39(2), 250–257. <https://doi.org/10.2337/dc15-0258>.
25. Kalra, S. & Gupta, Y. (2016) The insulin:glucagon ratio and the choice of glucose-lowering drugs. *Diabetes Ther*, 7 (1): 1-9. doi: 10.1007/s13300-016-0160-4.
26. Knop, F., Aaboe, K., Vilsbøll, T., Vølund, A., Holst, J., Krarup, T., & Madsbad, S. (2012). Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab*, 14 (6): 500-510. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01549.x.
27. Leighton E, Sainsbury C, Jones GC. (2017) A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes Diabetes Ther. Jun; 8(3): 475–487. doi: 10.1007/s13300-017-0265-4
28. Lewin A, DeFronzo R, Patel S, et al. (2015) Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38 (3): 394-402. <https://doi.org/10.2337/dc14-2365>
29. Lund, A., Bagger, J. I., Wewer Albrechtsen, N. J., Christensen, M., Grøndahl, M., Hartmann, B., Mathiesen, E. R., Hansen, C. P., Storkholm, J. H., van Hall, G., Rehfeld, J. F., Hornburg, D., Meissner, F., Mann, M., Larsen, S., Holst, J. J., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. (2016). Evidence of Extrapaneatic Glucagon Secretion in Man. *Diabetes*, 65(3), 585–597. <https://doi.org/10.2337/db15-1541>.
30. Lundkvist, P., Sjöström, C. D., Amini, S., Pereira, M. J., Johnsson, E., & Eriksson, J. W. (2017). Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(1), 49–60. <https://doi.org/10.1111/dom.12779>.
31. Miyagawa, K., Kondo, T., Goto, R., Matsuyama, R., Ono, K., Kitano, S., Kawasaki, S., Igata, M., Kawashima, J., Matsumura, T., Motoshima, H., & Araki, E. (2013). Effects of combination therapy with vildagliptin and valsartan in a mouse model of type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 12, 160. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-160>.
32. Nagai, Y., Akio, O., Yukiyo, S., Hiroyuki & Tanaka, Y. (2017). Effect of 24-week treatment with ipragliflozin on proinsulin/C-peptide ratio in Japanese patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 18 (1), 13-17. doi: 10.1080/14656566.2016.1261110.
33. Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., Zinman, B., American Diabetes Association, & European Association for Study of Diabetes (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 32(1), 193–203. <https://doi.org/10.2337/dc08-9025>.
34. Nauck, M. (2016). Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.*, 18 (3): 203-216. doi: 10.1111/dom.12591.
35. Okuno, Y., Komada, H., Sakaguchi, K., Nakamura, T., Hashimoto, N., Hirota, Y., Ogawa, W., & Seino, S. (2013). Postprandial serum C-peptide to plasma glucose concentration ratio correlates with oral glucose tolerance test- and glucose clamp-based disposition indexes. *Metabolism: clinical and experimental*, 62(10), 1470–1476. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.05.022>.

36. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. (2004) C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21–22 October 2001. *Diabetes*, 53: 250–264. doi: 10.2337/diabetes.53.1.250.
37. Pfützner, A., Pfützner, A., Kann, P. & Burgard, G. (2017). Clinical and Laboratory Evaluation of a New Specific Point-of-Care Test for Intact Proinsulin. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 11 (2): 278–283. doi: 10.1177/1932296816663745.
38. Polidori D, Mari A, Ferrannini E. (2014) Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 57(5): 891–901. doi: 10.1007/s00125-014-3196-x.
39. Redford, C. (2015). SGLT2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis. *Pract Diabetes*, 32: 263–264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>.
40. Rehackova, L., Araújo-Soares, V., Adamson, A., Stevens, S., Taylor, R. & Sniehotta, F. (2017). Acceptability of a very low energy diet in type 2 diabetes: patient experiences and behaviour regulation. *Diabetic Med.*, 34: 1554–1567. doi: 10.1111/dme.13426.
41. Sarwar, N., Sattar, N., Gudnason, Y. & Danesh, J. (2007). Circulating concentrations of insulin markers and coronary heart disease: a quantitative review of 19 Western prospective studies. *Eur Heart J*, 28, 2491–2497. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm115.
42. Schernthaner, G., Gross, J. L., Rosenstock, J., Guarisco, M., Fu, M., Yee, J., Kawaguchi, M., Canovatchel, W., & Meininger, G. (2013). Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes care*, 36(9), 2508–2515. <https://doi.org/10.2337/dc12-2491>.
43. Sims, E. K., Chaudhry, Z., Watkins, R., Syed, F., Blum, J., Ouyang, F., Perkins, S. M., Mirmira, R. G., Sosenko, J., DiMeglio, L. A., & Evans-Molina, C. (2016). Elevations in the Fasting Serum Proinsulin-to-C-Peptide Ratio Precede the Onset of Type 1 Diabetes. *Diabetes care*, 39(9), 1519–1526. <https://doi.org/10.2337/dc15-2849>.
44. Stenlöf, K., Cefalu, W., Kim, K., Alba, M., Usiskin, K., Tong, C., Canovatchel, W. & Meininger, G. (2013). Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes. Metab.*, 15 (4): 372–82. doi: 10.1111/dom.12054.
45. Sun, X. F., Wang, Y., Zhao, W. J., Wang, L., Bao, D. Q., Qu, G. R., Yao, M. X., Luan, J., Wang, Y. G., & Yan, S. L. (2019). *Zhonghua nei ke za zhi*, 58(1), 33–38. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.01.006>.
46. Takabe, M., Matsuda, T., Hirota, Y., Hashimoto, N., Nakamura, T., Sakaguchi, K., Ogawa, W., & Seino, S. (2012). C-peptide response to glucagon challenge is correlated with improvement of early insulin secretion by liraglutide treatment. *Diabetes research and clinical practice*, 98(3), e32–e35. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.036>.
47. Thong, K. Y., McDonald, T. J., Hattersley, A. T., Blann, A. D., Ramtoola, S., Duncan, C., Carr, S., Adamson, K., Nayak, A. U., Khurana, R., Hunter, S. J., Ali, A., Au, S., & Ryder, R. E. (2014). The association between postprandial urinary C-peptide creatinine ratio and the treatment response to liraglutide: a multi-centre observational study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 31(4), 403–411. <https://doi.org/10.1111/dme.12367>.
48. Tomkin, G. H. (2014). Treatment of type 2 diabetes, lifestyle, GLP1 agonists and DPP4 inhibitors. *World J Diabetes*, 5(5): 636–650. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.636.
49. Vangipurapu, J., Stančáková, A., Kuulasmaa, T., Kuusisto, J. & Laakso, M. (2015). Both fasting and glucose-stimulated proinsulin levels predict hyperglycemia and incident type 2 diabetes: a population-based study of 9,396 Finnish men. *PLoS One*, 10(4): e0124028. doi: 10.1371/journal.pone.0124028.
50. Wahren, J. & Larsson, C. (2015). C-peptide: new findings and therapeutic possibilities. *Diabetes Res. Clin. Pract*, 107(3): 309–319. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.016.
51. Wang, X., Yang, J., Chang, B., Shan, C., Xu, Y., Zheng, M., Wang, Y., Ren, H., & Chen, L. (2016). Glucagon secretion is increased in patients with Type 2 diabetic nephropathy. *Journal of diabetes and its complications*, 30(3), 488–493. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.020>.
52. Wilding, J. P., Charpentier, G., Hollander, P., González-Gálvez, G., Mathieu, C., Vercruysse, F., Usiskin, K., Law, G., Black, S., Canovatchel, W., & Meininger, G. (2013). Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *International journal of clinical practice*, 67(12), 1267–1282. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12322>.
53. Yosten, G., Maric-Bilkan, C., Luppi, P. & Wahren, J. (2014). Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 307, E955–E968. doi: 10.1152/ajpendo.00130.2014.